## OLIGOSACCHARIDE DERIVATIVE HAVING ANTIINFLAMMATORY AND ANTIALLERGIC ACTION

Publication date:

Publication number: JP5178876 1993-07-20

Inventor:

OSAWA NOBUO; TAKAHASHI YASUO; KATO KAZUO:

NISHIJIMA KAZUMI

Applicant:

MOCHIDA PHARM CO LTD

Classification:

- international:

A61K31|70; A61K31|7012; A61K31|7024;

A61K31/7028; A61P29/00; A61P37/08; A61P43/00; C07H7/033; C07H13/06; C07H15/10; C12N9/99;

A61K31/70; A61K31/7012; A61K31/7024;

A61K31/7028; A61P29/00; A61P37/00; A61P43/00; C07H7/00; C07H13/00; C07H15/00; C12N9/99; (IPC1-7): A61K31/70; C07H7/033; C07H13/06; C07H15/10;

C12N9/99

- european:

Application number: JP19910346911 19911227 Priority number(s): JP19910346911 19911227

Report a data error here

## Abstract of JP5178876

PURPOSE:To obtain the subject derivative, having antiallergic, antiinflammtory and hyaluronidase inhibiting actions and useful as an antiallergic agent, etc. CONSTITUTION: The objective glucuronic acid derivative having 2-8 constituent units expressed by formula I (R1 is H, protecting group or formula II, with the proviso that OR" may be trans-bond, etc., with respect to COOR<4> of the glucuronic acid derivative when R<1> is H or protecting group and R<1> indicates group expressed by formula II [R<10>, R<12> and R<13> are H or protecting group; R<11> is azide or formula III (R<14> and R<15> are same as R<10>)] when R<1> is formula II; R<2> to R<8> are same as R<10>; R<9> is H, protecting group or formula IV (R<16> to R<19> are same as R<10>); (n) is 0-4, with the proviso that R<1> is formula II and R<9> is formula IV when (n) is 0; R<1> and R<9> are H or protecting group when (n) is 4, with the proviso that the protecting group is 1-8C alkyl, etc., which may be substituted}, an oligosaccharide having a galactosamine derivative, its salt, solvate or solvate of the salt, e.g. 4-O-(2-acetamido-2-deoxy-beta-D- galactopyranosyl)-D-glucopyranuronic acid. The compound expressed by formula I is obtained by reacting, e.g. a basic unit expressed by formula V (R is releasable group, etc.; N<1> is N-containing group) with a basic unit expressed by formula VI.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

ン誘導体を有するオリゴ糖、酸オリゴ糖の塩、溶媒和物

または塩の溶媒和物。式(1)

[18]

(11)特許出願公開番号

特開平5-178876

(43)公開日 平成5年(1993)7月20日

技術表示箇所						最終頁に続く
						未額水 請求項の数24(全 22 頁)
						未翻水
FI						審查請求
斤内整理番号		8314-4C				
做別記号		ABE	ABF	AED		
	7/033	31/70			66/6	
(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	C 0 7 H	A 6 1 K			C12N 9/99	

(21)出现番号	特颐平3—346911	(71)出題人 000181147	000181147	
			持田製薬株式会社	
(22)出版日	平成3年(1991)12月27日		東京都新宿区四谷1丁目7番地	
		(72)発明者	(72)発明者 大 澤 伸 雄	
			東京都新宿区四谷一丁目7番地	持田製薬
			株式会社内	
		(72)発明者	西韓雄雄	
			東京都新宿区四谷一丁目7番地	持田製薬
			株式会社内	
		(72)発明者	(72)発明者 加 滕 和 夫	
			東京都新宿区四谷一丁目7番地 持田製薬	持田製薬
			株式会社内	
		(74)代理人	弁理士 遊辺·望稔 (外1名)	4
			母教	最終買に続く

(54)【発明の名称】 抗炎症・抗アレルギー作用を有するオリゴ糖誘導体

(57) [契約]

١.

特定の基を表し、K2からK8は同一または異なって水楽 ロン酸誘導体または特定の基を投し、nは0から4の整 数を表す)で扱される構成単態単位2~8個からなるオ 物、およびそれらを有効成分として含有する抗アレルギ (式中、R1は水張原子、ガラクトサミン誘導体または 原子または特定の基を表し、R9は、水素原子、グルク リゴ糖、波オリゴ糖の塩、溶媒和物または塩の溶媒和 一剤、抗炎症剤またはヒアルロニダーゼ阻害剤。

[効果] 本発明のオリゴ糖核洋体は、抗アレルギー作

8個からなる、グルクロン酸縣苺体およびガラクトサミ 【体幣数次の復囲】

COOR CH<sub>2</sub>OR<sup>8</sup> ۳, 0 å

さらに、R!! を除くR! からR!9 の任意の保護括2つが 原子数2か58の直截または分枝鎖のアルケニル、囮換 されていてもよい炭素原子数1から8の直鎖または分枝 鎖のアシル、鉛換されていてもよい芳香族アシル、また は、囮換されていてもよい芳香族アルキルである。また **一緒になって、閻機されていてもよい炭素原子数3から** 8のアルキリデン、置換されていてもよい炭紫原子数3 から8の塚状アルキリデン、図換されていてもよいベン (11)を数す。(ただし、R!が水紫原子または保護 払である場合、OR! はグルクロン酸骸導体のCOOR

[式 (1) 中、R は水紫原子、保護基または下記式

4 に対してトランス結合またはシス結合であってもよ

い。また、R' が式 (11) である場合、式 (11)

水素原子または前記式 (11) で扱される基であり、R [請求項2] 前記式(1)~(1V)において、R'が 'からR'およびR6からR8が水漿原子であり、R9が水 **森原子または前記式(1V)で扱される基であり、** 

> 式 (II) 中、R<sup>IO</sup>、R<sup>I2</sup> およびR<sup>I3</sup> は同一または異な って水探原子または保護基を扱し、R<sup>11</sup> は、アジド基ま

たは下記式 (111)を安す。式 (111)

ジリデン、または、鉛換されていてもよいフタロイルで

2

のグルクロン酸誘導体およびガラクトサミン誘導体を有 するオリゴ艦、駿オリゴ艦の塩、溶媒和物または塩の溶 り、R5およびR4がアセチル基である翻氷項1に記載 R 10 、R 12 、R 13 およびR 15 からR 19 が水紫原子であ

記載のグルクロン酸誘導体およびガラクトサミン誘導体 を有するオリゴ糖、該オリゴ糖の塩、溶媒和物または塩 の容殊和物。 媒和物。 8

式 (1111) 中、R<sup>14</sup> およびR<sup>15</sup> は、同一または異なっ

-NR14 R15

て水紫原子または保護基を投す) :式(1)中、R2か

**らR® は同一または異なって水浆原子または保護基を投** 

す:式(1)中、R9は、水採原子、保護基または下記

式(1V)を投す。式(1V)

[(24]

[請求項4] 前記構成単糖単位が3個である請求項1に 記載のグルクロン酸誘導体およびガラクトサミン誘導体 を有するオリゴ糖、酸オリゴ糖の塩、溶媒和物または塩 記載のグルクロン酸誘導体およびガラクトサミン誘導体 を有するオリゴ糖、酸オリゴ糖の塩、溶媒和物または塩

> (式 (IV) 中、K 16 から R 19 は同一または異なって水 **探原子または保護基を表す):式(Ⅰ)中、nは0から**

たは保護基であり、nが1である精米項1に記載のグル クロン酸誘導体およびガラクトサミン誘導体を有するオ [船来項6] 前記式 (1) において、R3が木紫原子ま リゴ群、波オリゴ站の塩、溶媒和物または塩の溶媒和 [韓米及7] 信託共(I) において、R'からR'および 請求項6に記載のグルクロン酸誘導体およびガラクトサ R<sup>6</sup>からR<sup>9</sup>が水浆原子であり、R<sup>5</sup>がアセチル基である

S

もよく、置換されていてもよい炭素原子数1から8の正 鎖または分枝質のアルキル、置換されていてもよい炭素

れる基である。nが4のとき、R<sup>1</sup>およびR<sup>9</sup>は同一また ~ (IV) 中、保護基は互いに同一または異なっていて

(11) で安される基であり、R<sup>9</sup>は式 (1V) で安さ は異なって水類原子または保護基である。): 式(1)

4の整数を投す。(ただし、nが0のとき、R'は式

[構成] 一般式(1)

用、抗炎症作用およびヒアルロニダーゼ阻害作用を有 し、医薬として有用である。

8

€

[静米項8] 前記式 (I) において、R'が下記式 (7): 决(7)

で安される基であり、R2からR4およびR6からR9が本 のグルクロン酸誘導体およびガラクトサミン誘導体を有 するオリゴ獣、波オリゴ獣の塩、溶媒和物または塩の溶 料原子であり、K5がアセチル基である請求項6に記載

[請米項9] 請求項1に記載のオリゴ群、該オリゴ糖の 塩、溶媒和物または塩の溶媒和物を少なくとも1つの有 幼成分とするヒアロニダーゼ和密剤。

[請求項10] 請求項2に記載のオリゴ艦、該オリゴ艦 の塩、溶媒和物または塩の溶媒和物を少なくとも1つの 有効成分とするヒアルロニダーゼ阻害剤。

[請求項11] 請求項3に記載のオリゴ糖、該オリゴ糖

[請求項12] 請求項4に記載のオリゴ糖、該オリゴ糖 の塩、溶媒和物または塩の溶媒和物を少なくとも1つの の塩、溶媒和物または塩の溶媒和物を少なくとも1つの 有効成分とするヒアルロニダーゼ阻害剤。

の塩、溶媒和物または塩の溶媒和物を少なくとも1つの [請求項13] 請求項5に記載のオリゴ獣、該オリゴ糖 有効成分とするヒアルロニダーゼ阻害剤。

【請求項14】 請求項6に記載のオリゴ糖、該オリゴ糖 の塩、溶媒和物または塩の溶媒和物を少なくとも1つの 有効成分とするヒアルロニダーゼ阻害剤。 行効成分とするヒアルロニダーゼ阻害剤。

の塩、溶媒和物または塩の溶媒和物を少なくとも1つの 【翻水項16】翻水項8に記載のオリゴ糖、核オリゴ糖 行効成分とするヒアルロニダーゼ阻害剤。

[請求項15] 請求項7に記載のオリゴ糖、核オリゴ暗

【静水項17】 請水項1に配被のオリゴ朝、該オリゴ糖 の塩、溶媒和物または塩の溶媒和物を少なくとも1つの の塩、溶媒和物または塩の溶媒和物を少なくとも1つの 有効成分とするヒアルロニダーゼ阻害剤。

【指米項18】 結米項2に記載のオリゴ軧、該オリゴ糖 の塩、溶媒和物または塩の溶媒和物を少なくとも1つの 省外成分とするアレルギー性疾患治療剤および抗炎症

有効成分とするアレルギー性疾患治療剤および抗炎症

20 の塩、溶媒和物または塩の溶媒和物を少なくとも1つの 【群水項19】 額水項3に記載のオリゴ糖、該オリゴ糖

行効成分とするアレルギー性疾患治療剤および抗炎症

[請水項20] 額水項4に配板のオリゴ糖、該オリゴ糖 の塩、溶媒和物または塩の溶媒和物を少なくとも1つの **育効成分とするアレルギー性疾患治療剤および抗炎症** 

の塩、溶媒和物または塩の溶媒和物を少なくとも1つの [請求項21] 請求項5に記載のオリゴ糖、該オリゴ糖 有効成分とするアレルギー性疾患治療剤および抗炎症 【請求項22】 韻水項6に記載のオリゴ糖、数オリゴ糖 の塩、溶媒和物または塩の溶媒和物を少なくとも1つの 何効成分とするアレルギー性疾患治療剤および抗炎症 [船水項23] 翻水項7に記載のオリゴ糖、酸オリゴ糖 の塩、溶媒和物または塩の溶媒和物を少なくとも1つの 有効成分とするアレルギー性疾患治療剤および抗炎症 [請水項24] 臨水項8に記載のオリゴ糖、該オリゴ糖 の塩、溶媒和物または塩の溶媒和物を少なくとも1つの 省効成分とするアレルギー性疾患治療剤および抗炎症

[発明の詳細な説明]

作用を有するオリゴ糖誘導体である、構成単糖単位2~ 8 個からなるグルクロン酸誘導体およびガラクトサミン 誘導体を有するオリゴ艦、酸オリゴ糖の塩、溶媒和物ま たは塩の溶媒和物に関してであり、さらにそれを有効成 分とするとアルロニダーゼ阻容剤、アレルギー性疾患剤 [産業上の利用分野] 本発明は、抗炎症・抗アレルギー および抗炎症剤に関するものである。

ェナム酸などがある。しかし、これらの聚剤は、臨床上 【従来の技術】既存の抗アレルギー剤、抗炎症剤として ソ、クロルシェニシミンなど、気管支鉛の治療剤である クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、副腎皮質ス アロイド 溢かある ヒドロコルチンン、 プレドニンロンな ど、非ステロイド抗炎症剤であるインドメタシン、メフ 問題となる副作用を有している。例えば抗ヒスタミン剤 は鎮静作用、眼気、口渇、悪心および嘔吐などの副作用 を示すことが知られており、即腎皮質ステロイドは副腎 **収質機能障害などの強い副作用を示すことが知られてい** 5。 副作用が少なく、活性の強い薬物が望まれているの は、例えば、抗ヒスタミン剤であるジフェンヒドラミ

【0003】近年、既存の抗アレルギー剤であるクロモ グリク餃ナトリウム (以下、DSCGと略す) 、トラニ ラスト、既存の抗炎症薬である、アスピリン、インドメ タシンなどにヒアルロニダーゼ阻害作用があり、その阻 存作用が治療効果の一翼を担っていることが示唆されて

m. Pharm. Bull. ) 33卷, 642頁(19 従って、ヒアルロニダーゼの活性を阻害する化合物を探 究することは、新しい抗アレルギー作用、抗炎症作用を 有する化合物を見いだす一つの指標となり得るものであ 85年) および炎症4巻、437頁 (1984年)]。

コ多糖の一種で、Dーグルクロン酸とNーアセチルーD 分解する作用を有する酵素である。ヒアルロン酸は、ム ーグルコサミンから構成され、動物組織の細胞団質に多 く、関節液、皮膚その他の結合組織に存在し、微生物や 【0005】一方ヒアルロニダーゼは、起炎酔紫の一種 応を支配する群繋であるともいわれている。また、哺乳 一ゼを阻容する化合物は、抗アレルギー作用、抗炎症作 [0004] ヒアルロニダーゼは、ヒアルロン酸を加水 **草物の侵入、伝播および癌細胞の転移の防止などに役だ** っていると考えられている。また、ヒアルロン酸は脊椎 助物の卵細胞の外膜にも存在し、授格に際してヒアルロ であると考えられており、炎症およびアレルギー、特に - 型アフルギー反応に関与し、肥満細胞からの脱敷粒反 助物では精子に存在し、授精に関与していることが知ら れている。また、ある種の病原菌は、ヒアルロニダーゼ を分泌し、結合組織のヒアルロン酸を分解しながら組織 に殴入することが知られている。 従って、ヒアルロニダ 用をはじめとして、例えば、避妊作用、癌転移抑制およ ニダーゼで分解されると、粒子の侵入が可能となる。 び抗菌作用などの分野での利用が期待できる。

用なオリゴ糖に関するものであり、関連する先行技術と るが、医薬としての用途の記載はない。カルボハイドレ しては次のようなものがある。 ベイオケミカル アンド 【0006】本発明は、ヒアルロニダーゼ阻容作用、抗 アレルギー作用および抗炎症作用を有し、医薬として有 4) G1cA (β1-3) GaINAcが照示されてい 解に関するもので、医薬としての用途の記載はない。西 (Biochem. Biophys. Res. Comm un) 25巻、239頁 (1966年) は、NMRによ る糖のコンホメーション回定に関するものであり、グル クロン酸 (以下、適宜G 1 c Aと略す) およびNーアセ -h yt-f (Carbohydr. Res. ) 15 GaINAcの配破があるが、塩基性条件による加水分 ドイツ特許DE2521765には、Dーグルクロン酸 が鼻および胃などの粘膜の炎症および二次的に生じるア るが、具体的な薬理データの開示はない。さらに、単哲 チルガラクトサミン(以下、適宜GainAcと略す) 巻、300頁 (1970年) は、G1cA (β1-3) バイオフィジカル リサーチ コミュニケーション からなるGlcA (81-3) GalNAc (81-

るが、ヒアルロニダーゼ阻害作用、抗アレルギー作用お 402号公報には、ガラクトサミンとウロン酸の交互配 などとして有効なエステル化ウロン酸とヘキンサミンの **症および抗ヒスタミン作用を有するガラクツロン酸メチ** また、単位のみの開示であり、オリゴ他に関する記載は 助原硬化症などに有効なガラクトサミンとウロン酸の交 互配列を有するオリゴ姫およびその製法が記載されてい 列を有するグリコサミノグリカンの硫酸化方法および酸 **雑酸化グリコサミノグリカンのうち、特に、構成単轄単** 位数が8 以下の物質が、糸球体階炎、リューマチ模関節 炎及びアレルギー症状として現れるある種の避発感覚過 ゼ阻容作用などについては阴示がない。また、硫酸化さ れていないグリコサミノグリカンについては、原料とし ての記載があるのみで、その薬理活性についても何も関 示がない。特開昭62-36394号公報には、育毛剤 交互配列を有する仏数オリゴ糖の記載があるが、奇数の ゼ阻衛作用、抗アレルギー作用および抗炎症作用の記載 ンス特許FR2449452には、抗アレルギー、抗炎 よび抗炎症作用に関する記載はない。特別昭62-27 製性症状のごとき特定形態の免疫不均衡に起因する障害 の治療に有用である旨の記載がある。しかしながら、ア オリゴ姫については記載がなく、また、ヒアルロニダー のみの開示であり、オリゴ糖に関する鉛酸はない。フラ レルギー性疾患モデルに対する有効性、ヒアルロニダー ルの配破があるが、具体的な薬理データの開示はない。 ない。特芸昭59-501906号公報には、血栓症、

症・抗アレルギー作用を有するオリゴ糖誘導体を提供す るものである。さらに本発明は、跋オリゴ誘導体を少な アレルギー性疾患治療剤および抗炎症剤を提供するもの [発明が解決しようとする課題] 本発明の目的は、抗炎 くとも1つの有効成分とするヒアルロニダーゼ阻害剤、 [0007]

[0000]

[歌圀を解決するための手段] 前記歌圀を解決するため に、本発明者らは化学合成したフラグメントおよび各種 ムコ多糖を切断、単離したフラグメントの性状および薬 理作用について検討した結果、本発明のオリゴ糖誘導体 に、強力な抗アレルギー作用、抗炎症作用およびヒアル ロニダーゼ阻害作用を見いだし、本発明を完成するに至

(1) で扱される構成単樹単位2~8個からなる、グル 1 ロン酸誘導体およびガラクトサミン誘導体を有するオ リゴ塩、設オリゴ塩の塩、溶媒和物または塩の溶媒和物 [0009] すなわち、本発明の第1億様は、下記式 を提供するものである。 式 (1)

(11)を扱す。(ただし、R!が水深原子または保護 据である場合、OR! はグルクロン酸誘導体のCOOR [式 (1) 中、R は水紫原子、保護基または下記式 に対してトランス結合またはシス結合であってもよ い。また、R! が式 (11) である場合、式 (11)

式(11)中、R<sup>IU</sup>、R<sup>I2</sup> およびR<sup>I3</sup> は同一または異な って水素原子または保護基を扱し、R"は、アジド基ま たは下記式 (111) を投す。式 (111)

20

[[8]

て水※原子または保護基を表す) :式(1)中、R2か 式(111)中、RBおよびRBは、同一または異なっ らR8 は同一または異なって水茶原子または保護基を扱 寸:式(1)中、R9位、水彩原子、保護基または下記 式(1V)を投す。式(1V)

8

40 **紫原子または保護基を表す):式(1)中、nは0から** (式 (IV) 中、KIBからKIB は間一または異なって水 (11) で扱される塔であり、R9は式 (1V) で扱さ 4の態数を表す。 (ただし、nが0のとき、R1は式

れる基である。nが4のとき、R'およびR9は同一また もよく、囮換されていてもよい炭栗原子数1から8の直 **似または分技債のアルキル、</sub>監換されていてもよい炭素** 原子数2か58の直鎖または分枝数のアルケニル、配換 されていてもよい炭素原子数1から8の直鎖または分枝 類のアシル、置換されていてもよい芳香族アシル、また は、隘機されていてもよい芳香族アルキルである。また さらに、R !! を除くR ! からR !9 の任意の保護括2つが 一緒になって、配換されていてもよい炭素原子数3から 8のアルキリデン、位換されていてもよい炭素原子数3 から8の原状アルキリデン、配換されていてもよいペン ジリデン、または、置換されていてもよいフタロイルで ~ (IV) 中、保馥基は互いに同一または異なっていて は異なって水器原子または保護基である。) : 式(1) **&**5°, ] 9

[0010]特に、前記構成単類単位が2、3または4 個からなる場合に好適である。

ルクロン酸誘導体およびガラクトサミン誘導体を有する オリゴ糖、酸オリゴ糖の塩、溶媒和物または塩の溶媒和 物を少なくとも1つの有効成分とするヒアルロニダーゼ [0011] 本発明の第2億様は、第1億様に記載のグ 阻迩剤を提供する。 [0012] さらに、本発明の第3 態様は、第1 態様に 記載のグルクロン酸誘導体およびガラクトサミン誘導体 を有するオリゴ糖、酸オリゴ糖の塩、溶媒和物または塩 の浴媒和物を少なくとも1つの有効成分とするアレルギ

[0013]以下、本発明の第1版様について詳しく説 一性疾患治療剤および抗炎症剤を提供する。

ソルクロン酸誘導体およびガラクトサミン誘導体を有す るオリゴ塩は、下記式 (1) で扱される化合物である。 【0014】本発明の構成当期単位2~8個からなる、 [0015]共(1)

(11)を投す。(ただし、R!が水採原子または保護 基である場合、OR! はグルクロン酸誘導体のCOOR [式 (1) 中、R は水素原子、保護基または下記式 4 に対してトランス結合またはシス結合であってもよ い。また、R! が式(11)である場合、 [0016]共(11)

式(11)中、R10、R12 およびR13 は同一または異な **って木衆原子または保護基を扱し、R!! は、アジド基ま** 

たは下記式 (1111) を扱す。 [0017]共(111)

[化12]

式 (1111) 中、R14 およびR15 は、同一または異なっ て水器原子または保護基を扱す):式(1)中、R2か **らR<sup>8</sup> は同一または異なって水紫原子または保護基を裘** す:式(I)中、R9は、水採原子、保護基または下記 式 (1 V) を扱す。

[0018]以(17)

[(13)

(式 (IV) 中、R 16 からR 19 は同一または異なって水

**紧原子または保護基を安す)**:

4のとき、R<sup>1</sup>およびR<sup>9</sup>は同一または異なって水素原子 または保護基である。) :式(1)~(1V)中、保護 基は互いに同一または異なっていてもよく、屋換されて いてもよい炭素原子数1から8の直鎖または分枝鎖のア ルキル、囮換されていてもよい炭紫原子数2から8の直 **数または分枝類のアルケニル、囮換されていてもよい段 緊原子数1か58の直鎖または分枝鎖のアシル、</mark>監換さ** れていてもよい芳香族アシル、または、盈換されていて R1 から R19 の任意の保護基2つが一緒になって、脳換 監換されていてもよい炭素原子数3から8の環状アルキ (ただし、nが0のとき、R'は式(11)で扱される もよい芳香族アルギルである。またさらに、KII を除く 基であり、R9は式 (ⅠV) で安される基である。nが [0019]式(1)中、nは0から4の整数を投す。 されていてもよい炭素原子数3から8のアルキリデン、

**₽** 

特間平5-178876

9

リデン、啞機されていてもよいペンジリデン、または、 **置換されていてもよいフタロイルである。**]

グルクロン酸誘導体が交互に直鎖状に結合した構造から ~ (IV) で扱され、下記式 (VI) で示されるローガ [0020] すなわち、本発明のオリゴ糖は、式(1) ラクトサミン誘導体と下記式(VII)で示されるロー 頃、4糖類をはじめとして、5糖類、6糖類、7糖類、 なるオリゴ姫である。具体例としては、2桩類、3糖

[0021]共(시1)

2

[式 (VI) 中、N1 は強聚含有甚を扱し、R' は水緊 原子または保護基を扱す。」 [0022]共(V11)

[化15]

り、R° は式(1 V)で扱される基である。すなわち、 が、nが0のときR! は式 (11) で殺される基であ [式 (VII) 中、R' は水紫原子または保護基を投 す。] 式 (1) において、nは0から4の整数を投す 下記式(VIII)で安されるオリゴ姫である。 ຂ

[0023]式(V111)

び、1991年)に扱されている各種の保護基を含むも 【0024】本発明で暫う保護基とは、セオドラ ダブ ya- My-> (Theodora W. Green e) 若、プロテクティブ ゾループ イン オルガニッ in Organic Synthesis) (第2 クシンセシス (Protective Groups

[0025] 上記式(I)~(IV)中で示される保護 基は、置換されていてもよい炭素原子数1から8の直鎖 または分枝鎖のアルキルとしては例えば、メチル、エチ

ŝ

特別平5-178876

8

ル、1ープロペニル、2ープロペニル、ブアニルまたは ペンチル、オクチル、メトキシメチル(MOM)、第三 投プチルチオメチル、1ーエトキシエチル、シロキシメ チルまたは2ーメトキシエトキシメチル (MEM) など を安し、置後されていてもよい炭素原子数2から8の値 オクテニルなどを扱し、置換されていてもよい模器原子 **ラ、プロピル、インプロピル、ブチル、短川級ブチル、** 類または分技類のアルケニルとしては例えば、エテニ 数1から8の武船または分技類のアシルとしては例え

ş ば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バ ていてもよいペンジリデンまたは追換されていてもよい いたわれいヘンジルトしては金木は、41メトキツヘン れていてもよいフタロイルなどが好ましく、さらに好ま ゾイルなどを表し、置換されていてもよい芳香族アルキ いてもよいトリフェニルメチルなどを孜し、置換されて しくはアセチルまたはフクロイルなどを扱し、カルボキ レリルまたはピパロイル、またはハロゲン化アシルなど を扱し、ハロゲン化アシルとしては例えば、クロロアセ チル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフ ルオロアセチルなどを装し、配換されていてもよい芳香 **妖アシルとしては倒えば、ペンゾイル、パラクロロベン** ルとしては倒えば、舀敷されていてもよいベンジル、環 後されていてもよいジフェニルメチルまたは脳後されて ジルなどを装す。さらに、式(1)~(1 V)中で示さ れる保護店は、R!! を除くR! からR!! の任意の保護基 2つが一緒になって、1つの保護店を扱してもよく、そ の時、保護基は、監換されていてもよい炭素原子数3か ら8のアルキリデンとしては例えば、プロピリデン、ブ チリデンまたはオクチリデンなどを装し、置換されてい てもよい収券原子数3から8の取状アルギリデンとして は倒えば、シクロペンチリデン、シクロヘキシリデンま たはシクロヘブチリデンなどを扱し、加えて、脳換され フタロイルなどを表す。木酸馬の保護馬としては監換さ れていてもよい以素原子数1から8の直鎖または分枝鎖 のアシル、配換されていてもよい芳香族アルキル、囮換 されていてもよい炭素原子数2から8の直鎖または分枝 似のアルケニルまたは位換されていてもよいペンジリデ ンなどが好ましく、さらに好ましくはアセチル、ペンジ ミノ基の保護基としては、置換されていてもよい炭素原 子数1から8の近期または分枝類のアシルまたは置換さ シル茲の保護基としては、置換されていてもよい侵案原 ル、1ープロベニルまたはベンジリデンなどを投し、ア

されていてもよい芳香族アルキルなどが好ましく、さら に好ましくは、メトキシメチル、メチルまたはジフェニ ルメチルなどを投す。上記保護基は、同一のオリゴ轄中 で互いに同一でも異なっていてもよく、任意に強ばれ

わち姫鎖を構成する六貫環構造をもつ糖残基が2~8個 であるオリゴ糖であるが、構成単糖単位は2、3および [0026] 本発明のオリゴ糖は、構成単糖単位、すな 4個である場合が好ましい。

セチルー2ーデオキシー2-フタルイミド-B-D-ガ D-グルコピランウロン酸メチルドステル、1-プロペ **ニル 4−0− (3, 4, 6−トリ−0−アセチル−2** -デオキシー2-フタルイミド-B-D-ガラクトピラ / シル) -2, 3-ジ-0-ベンジル-α-D-グルコ ピランウロン酸ジフェニルメチルエステルおよび〇一B タミドー2ーデオキシーローガラクトピラノース; [G ICA (BI-3) GaINAC] N-747117K ロシン等があり、さらに、構成単簡単位が4個である0 2 — アセタミド — 2 — デオキシ — B — D — ガラクトピラ シルー (1→3) -2-アセタミド-2-デオキシーロ ーガラクトピラノース; [GlcA (B1-3) Gal NAc (\$1-4) -G1cA (\$1-3) GaINA [0027] 具体例として、構成単糖単位が2個である 1-プロペニル 4-0- (3, 4, 6-トリーローア -D-/ルコピランウロノシル- (1→3) -2-アセ - B - D - グケコポシンセロノシケー (1 → 3) - O -ラクトピラノシル) ー2,3-ジ-0-ベンジル-a-/シルー (1→4) -0-β-ローグルコピランウロノ c] 等がある。

[0028] また、本発明のオリゴ酸は前記式(1)において、K! が前記式(11)で扱される基であり、R V) で扱される基であり、かつ、前配式 (11) におい C、R<sup>10</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>が水紫原子であり、かつ、前記式 (111) において、R4がアセチル基であり、R15が がアセチル基であり、R9 が水素原子または前配式 (1 **大器原子でもり、かつ、値記式(ⅠV)において、K¹g** からR!º が木紫原子である場合、すなわち、下配式(1 X)または(X)で扱されるオリゴ糖である場合に好適 <sup>2</sup> からR\* およびR<sup>6</sup> からR<sup>8</sup> が水紫原子であり、R<sup>5</sup>

[0029] 式(1X) [(617]

子数1から8の直鎖または分枝類のアルキルまたは置換

H000

[0030]共(X) 89 H [18] GF. SE [式(IX)中、Acはアセチル基を投す。nは式 오 (1) で定缀した通りである。]

[式 (X) 中、A c はアセチル基を扱し、n は式 (1) で定義した通りである。」

は(XIII)で安されるオリゴ糖である場合、特に好適で オキシーBID-ガラクトピラノシル) ID-グルコピ を扱し、式 (XIII) は0-2-アセタミド-2-デオキ シーβ − ローガラクトピラノシルー (1→4) −0−β **-D-グルコピランウロノシルー(1→3)-2-デセ** タミドー2~デオキシーローガラクトピラノース; [G al NAc (\$1-4) GlcA (\$1-3) Gal N

ある。式(XII )は4-0-(2-アセタミド-2-デ

ランクロン酸:[GalNAc (B1-4) GlcA]

[0031] また本発明のオリゴ糖は、前記式 (1) に おいて、R9 が木紫原子または保護基であり、nが1で ある場合、すなわち下記式 (XI) で安されるオリゴ館で ある場合、好適である。

[0032] 式(XI)

[0034] 式 (XII)

Ac] 7656

CH,OH

[(20]

[式 (XI) 中、R¹からR³は前記式(I)に定義した 通りである。

F

が水森原子または下配式(V)で扱される基であり、R 2 からR4 およびR6 からR9 が水紫原子であり、R5 [0033] さらにこの場合、式 (XI) において、R<sup>1</sup>

【0035】 式 (XIII)

[12]

9 ン、倒えば塩紫イオン、呉紫イオン簪や、館イオン、例 ば、ナトリウムイオン、カルシウムイオン、マグネシウ えば六シアノ鉄(1111)イオン等との塩であってもよ 容媒例えば水、有機溶媒、超衝液などとの溶媒和物であ ってもよい。本発明の第1億様のオリゴ姫は、強力なヒ アロニダーゼ阻害作用を示す特徴がある。さらに、ヒス タミン遊離抑制作用、アナフィラキシー気道収縮抑制作 用、受助皮膚アナフィラキシー(PCA)反応抑制作用 ムイオン鉢や、アンモニウムイオン、ハロゲン化イオ い。またさらに、抜オリゴ糖および鞍オリゴ糖の塩は、 【0036】本発明のオリゴ節は、金属イオン、例え

のような方法で、化学的に合成することができる。オリ 本発明のオリゴ誘導体は、単糖を出発原料として、以下 ゴ筋の合成に用いられる化合物は、ローガラクトサミン 構造を有する下記式 (XIV): [0038] 式 (XIA)

一例を述べるが、さらなる具体例は実施例で記載する。

【0037】以下に本発明のオリゴ誘導体の製造方法の

特開平5-178876

6

(式 (XIV) 中、Rは陰離基またはOR、で安される基を表し、R、は水素原子または保護基を扱し、N は筆審合有法を改ますの、A は筆報合有法を致力)で表される基本単位およびローグルクロン陸病道を有する、下記式 (XV):

[0039] A (XV) [(£23] COC

(式中 (XV) 中、Rは脱離馬またはOR'で表される基を支し、R'は木紫原子または保護基を支引)で表される基本単位とするものであり、これら基本単位を適宜反応させ、必要に応じてさらに適宜処理することにより本発明のオリゴ樹が合成される。

はアジド店を有しているか、または、アミンの官能基前 (XIV) の場合には3、4または6位のいずれかに存在 駆体またはアミン核導体、特に、N-アシル、より詳細 にはN-アセチル特を有している方がよい。式 (XV) の ルキル等で保護されていることが望ましい。 また、この 存在している。役りの基本単位の一方は、活性化された アノマー炭素を有している。これら2つの基本単位を用 いることにより、本発明の構造を有するグリコシル結合 宜反応させることにより、本発明の構成単態単位数を有 するオリゴ糖を合成することができる。式(XIV)中の カルボキシル基は、中性癖をグリコシル化に川い、グリ コシル結合を形成後、第一級アルコールの遺状的脱保護 および酸化によっても得ることができるカルボキシル払 J. 式 (XV) の場合には2、3または4位のいずれかに さらに式(XIV )の化合物または式(XV)の化合物を適 窓報合有指N1は、好ましくはN-フタルイミドもしく 化合物のカルボキシル基は、グリコシル反応の際にはア ルキル、置換アルキル、置換されていてもよい芳香膜ア 【0040】 合成に用いる基本単位のいずれか一つはア を形成させ、二糖類を得ることができる。同様にして、 レコールであり、このアルコール官能場の水酸基が式

10041] 基本単位のうち、グリコシル反応に関与する、活性にされたアノマー炭素を有する基本単位は、そのアノマー炭素以外のすべての位置が、水酸基、アミノム、カルボキシル基またはこれらの同型体を保持し、これらが同一または異なる保護基によって保護されているものを用いる。また一方、グリコシル結合形成に関与する木酸基を有する基本単位は、その木酸基以外のすべての位置が木板基、アミノ基、カルボキシルはまたはこれらの同型体を保持し、これらが同一または異なる保護基によって保護されているものを用いる。グリコシル反応によって保護されているものを用いる。グリコシル反応に出いるアノマー炭素の活性化された基本単位には、ハ

ロゲン化グリコシル誘導体、イミドユステル糖誘導体、 1, 2-0- (1-アルコキシアルキリデン) 糖誘導

本、1-0-アセチル路導体、1-0-スルボニル路路 導体、グリカール路路等体があり、これらは低部に りの成することができ、もう一方の基本単位の未停託 と、無水条件下、箱の反応を行うことができる。ハロゲ ン方部路導体とアルコールとの国の箱の反応は、コーニ ンダスークノール(KoenigsーKnorr) 注が 在型であり、及も適している。ハロゲンた物としては、 Qた物または塩化物が適している。グリコシル反応の際 の溶媒は、右破路媒で範囲し、特にジクロロエグン、ジ クロロメグン、ニトロメダン導が適している。

【0042】使用する種媒は、一般に、銀塩または木樹塩、倒えばトリフルオロメタンスルホン酸銀 (銀トリフラート)、 炭酸銀、酸化銀、臭化木銀、シアン化木銀を他用する。また、2,4,6ーコリジンのような陽子受容体も使用され、存在し得る木および/または形成されたハロゲン化木茶酸の補提体、倒えばモレキュラーシーブ4Aも使用される。グリコシル反応は、0℃以下で、窓装またはアルゴンのような不活性ガス雰囲気下に、2

窓業またはアルゴンのような不活性ガス雰囲気下に、2 個の基本単位を混合し、室温~40℃の範囲で反応させ るのが適当である。これらの条件に従い、2種の基本単位を化学は論に従って結合し、グリコンル化生成体を得 ることができる。何られたグリコンル化生成体を得 もことができる。何られたグリコンル化生成体を得 の前塚体を下ざ展線もしくはアミノ基、カルボキンル基 の前塚体をアミノ基、カルボキンル基に変換し、目的と するオリゴ粒を得る。オリゴ酸の遊離のカルボキンル基 は陽イオン交換地間を用いて容易に塩化することができ う。一般的にはエトリウム塩であるが、カリウム、リー ウム、マグネンウムおよびカルンウム等の塩の形成よ可 能である。限離据とは、結合反応により脱離する基を装 し、例えば、ハロゲン原子、アセテル基、トリフリル基

能である。脱離品とは、都合反応により脱離する気を殺し、例えば、ハロゲン原子、アセチル語、トリフリル語 などを設す。木種基およびカルボキシル語の保護に使用する保護については、前述したが、一般にエーテル、アセケール、原状アセケーやおよびエステル等が用いら わる。具体例として、エーテルとはローアルキル、ローアルケニル、ローアルキルなどであり、いずれも固様されていてもよい。原状アセケールとは2つの木種基を保護するもので、ローアルキリアン、ロー気状アルキリデン、ローベンジリデンなどであり、いずれも固様されていてもよい。エステルとは、ローアンル、ローニロゲーンがアンル、ロースルイル・有機ホウ森をエステル、ソビアンル、ロースリール・イルトル・カルトエステル等で、例えばローアセチル、ローベルがある。アミン基の保護基は、これらに加えて、フタロイルなどがある。

でもよい。

【0043】また、本発明のオリゴ糖は、コンドロイチン、コンドロイチン硫酸または、輻乳励物の軟骨基質、血管的皮質細胞、肥潤細胞または固などに含まれるコンドロイチン硫酸プロテオグリカン、尿中トリブシンインとロイチン硫酸プロテオグリカン、尿中トリブシンインと

られる。このフラグメント3をさらに低分子位化する目 ルーローグルコサミンを有し、構成単語単位の数が奇数 るゲル濾過の手法を用いて、容易に精製し、目的とする またはコンドロイチン硫酸を有するグリコサミノグリカ ンなどを出発原料として以下の方法によっても得ること より類ペプチドであるフラグメント1が得られる。この フラグメント1をアルカリ処理することにより、糖償フ イラミニダーゼ処理することによりフラグメント 3 が得 り、非弘元末端にDーグルクロン酸を有し、構成単語単 位の数が何数(例えば4、6、8個など)であるフラグ メント4が得られる。フラグメント4を、Bーグルクロ ニダーゼ処理することにより、非蛩元末端にNーアセチ (例えば3、5、7個など)であるフラグメント5が得 サミニダーゼ処理することにより、非遠元末端にDーグ なお上記の各工程で得られるフラグメントは、常法によ ビター (以下UT1と記す。) などの、コンドロイチン **UTIを、メタロエンドペプチダーゼで処理することに** ラグメント2が得られる。さらに、フラグメント2をノ 的で、適当な条件でヒアルロニダーゼ処理することによ られる。フラグメント5を、NーアセチルーBーヘキン 2、4、6個など)であるフラグメント6が得られる。 ができる。例えば、UTIを出発原料とする場合には、 ルクロン酸を有し、構成単糖単位の数が個数(例えば オリゴ糖を得ることができる。

ochem. Preparations) 10巻, 52 頁(1963年)に記載された方法により、軟骨から杣 も、同様に得ることができる。なお、出発原料となるコ れらのムコ多糖の化学的分解により、あるいは単糖から る。例えば、Nーアセチルコンドロシンは、ジャーナル 出して得ることもできる。コンドロイチンは、市阪のも 1. Chem. ) 240巻、992頁 (1965年) に コンドロシンまたは市阪のコンドロシンを出発原料とし 合、その主生成物は非弘元末端にDーグルクロン酸を有 は、例えばバイオケミカル プレパワーションス (Bi のを購入するか、または例えばカルボハイドレートリサ (1976年) に記載の方法に準じて、コンドロイチン 硫酸を脱硫することにより得ることができる。また、こ 記載された方法によりコンドロイチン硫酸から得られた て、同文献に記載された方法により合成することができ 構成単糖単位が偶数個のフラグメントであり、ヒア -チ (Carbohyd. Res.) 46卷、87页 化学的に合成することにより得ることもできる。また、 得られたフラグメントを適宜化学処理することにより、 【0044】これらのオリゴ格は、コンドロイチン磁 **酸、コンドロイチンなどのムコ多糖を出発原料として** ンドロイチン硫酸は、市販のものを購入するか、また 任意の囮換払を有するオリゴ婚を合成することもでき オブ バイオロジカル ケミストリー (J. Bio

ラグメントを定位的に得ることはできない。本郊男で は、ヒアルロニダーゼ処理に、βーグルクロニダーゼも よびNーアセチルーβーペキソサミニダーゼを適宜組み 合わせることにより、任意の構成就数を有する四級個お よび奇数個のフラグメントを得る方法でも国示するもの である。また、ムコ多雄を、上記の方法で処理して得られたフラグメントは、解系の認識用位の特別性から、超 元末端はローガラクトサミン段場となる。遠元未端がローグルクロン酸のフラグメントは、「韓歌のに関係の位のを たがクロン酸のフラグメントは、「韓歌から、全 元本は二雄を加り着のことができる。また、化学ら成では、 単雄または二雄を適宜縮合させることにより、適当な前 長を有するオリゴ糖を定位的に得ることができる。

[0045] 本発明のオリゴ糖誘導体は、コンドロイチン磁酸、ヒト尿由来の物質であるUTiなどを出発原料として得ることができる。コンドロイチン硫酸は、腎炎、腰痛などの治療薬として上市されており、UTiは、急性膵炎、急性筋原不全などの治療薬として上市されている。本発明のオリゴ糖のなりれるものであり、その際、本発明のオリゴ糖の安全性は高い。

[0046]次に、本港明の第2億様について述べる。 本部明の第2億様は第1億様に配載のグルクロン億銭簿 体およびガラットサミン総等体を右するオリゴ酸、版オ リゴ酸の塩、溶媒和物または塩の溶媒和物を少なくとも 1つの有効成分とするとアルロニダーゼ阻草剤である。 第2億様の阻害剤中に含まれる、第1億様のオリゴ酸の 含有品は、目的とする限容作用の効果により適宜違状される。第2億様に含まれてもよい他の成分については、 組造剤の作用を失活しないものであればよい。本発明の 第2億様である阻溶剤のとアルロニダーゼ阻む作用は、 以下に示す実験例などにより確認することができる。

[0047]また、本発明の第3億様は第1億級に記載のグルクロン億銭等体およびガラクトサミン結専体を有するオリゴ戦、数オリゴ戦の塩、溶験和物または塩の溶験和物を少なくとも1つの有効成分とするアレルギー性疾患治療剤はよび抗炎症剤中に含まれる、第3億様のアレルギー性疾患治療剤はよび抗炎症剤中に含まれる、第1億数のよび抗炎症剤中に含まれる、第1億数が1分に炎症作用の効果により適宜強限される。第3億様に含まれてもよい他の成分については、抗アレルギー性作用および抗炎症作用の成分についた、抗アレルギー性作用および抗炎症作用を失路しないものであればよい。本発明の第3億線の抗アレルギー性作用はよび抗炎症用は、以下に示す凝験例などにより確認することが

、5.3。 (10048] 本発明の第2億銭のヒアルロニグーゼ阻否 剤はよび第3億銭のアレルギー性疾患治療剤はよび抗炎 雇剤は、本報明の第1億額のオリニ報を、一般的に用い られる適当な租体または溶験の類、例えば必要に応じて 被菌水や植物曲、更には生理学的に許容し得る溶験や溶 解補助剤(例えばアルコール、グリセリン、プロピレン

S

ルロニダーゼ処理のみでは、構成単語単位が奇数個のフ

Ž

[0049]また、本発則の第2値嵌のヒアルロニダー ゼ阻容剤および第3 態様のアレルギー性疾患治療剤およ 筋肉内投与、皮下投与、ជ陽内投与、経皮吸収または経 粘膜吸収等)を問わず患者に投与される。成人における - 日投与欣は、前記オリゴ幣に換算して0. 1mg~5 低、症状あるいは投与経路に応じて適宜増減することが でき、また全肌を1回ないし2~6回に分割して投与す 000mg、好ましくは、0.5mg~1000mg、 び抗炎症剤は、経口または非経口(例えば静脈内投与、 さらに好ましくは5~500mgであるが、患者の体 ることや点強停注なども可能である。

び第3億様に記載の抗アレルギー性作用および抗炎症作 [0050]以下に本発明の代表化合物のいくつかを例 示し、第2態様に記載のヒアルロニダーゼ阻害作用およ 7、8、9で合成され、実験例1~5で用いられる化合 用を実験例1~5によって示す。実施例1、2、3、 物名および式と、比較化合物を列挙する。

【0051】実施倒1の化合物:式(XII) NHAC

| [式 (XII ) 中、A c はアセチル基を投す。] 4 – O-COOH CH20H

アセツミドー2ーデオキシーB-ローガラクトピラノシ [式 (XVIII ) 中、Acはアセチル基を表す。] 0-β -D-ガルコピランウロノシルー (1→3) -O-2-ルー(I →4)-O-β-D-ゲルコピランウロノシル - (1→3) -2-7セタミド-2-デオキシ-D-ガ

(2ーアセタミドー2ーデオキシーBID-ガラクトピ ラノシル) -D-グルコピランクロン殻; [GalNA c (81-4) GlcA]

[0052] 実施例2の化合物:式 (XVI

-プロペニル4-0- (3, 4, 6-トリーローアセチ **ルー2ーデオキシー2ーフタルイミド−B−D−ガラク** Bnはベンジル茲、Phtはフタロイル茲を投す。」1 トピサノシル) - 2, 3ージ-0ーベンジル-α-D-[式 (XVI ) 中、Acはアセチル甚、Meはメチル括、 アルコピランウロン酸メチルエステル

[0053] 奨施例3の化合物:式 (XVII)

COOCHPh (1826) CH20Ac Ac0,

す。] 1ープロペニル 4-0-(3, 4, 6-トリー 0ーアセチルー2ーデオキシー2ーフタルイミドーBー Dーガラクトプラノシル) ー2, 3ージーOーベンジル - a - D - グルコピランウロン酸ジフェニルメチルエス [式 (XVII) 中、Acはアセチル基、Bnはベンジル 基、Phtはフタロイル基、Phはフェニル基を投

[0054] 実施例7の化合物:式 (XVIII) [(2 2 7 ]

ラクトピラノース; [GlcA (β1-3) GaINA c (81-4) -G1cA (81-3) GaINAc] [0055] 実施例8の化合物:式 (XIII) [(1,28]

(32)

特開平5-178876

ដ

(1→3) -2-アセタミド-2-デオキシーD-ガ アセタミドー2-デオキシーB-D-ガラクトピラノシ ルー (1→4) -0-8-D-グルコピシンケロノシル ラクトピラノース: [GalNAc (β1-4) Glc [式 (XIII) 中、A c はアセチル据を数す。] 0-2-A (\$1-3) GalNAc]

[0056] 英施倒9の化合物:式(XIX) [化29]

cA (β1-3) GainAc]; N-アセチルコンド D-グルコピランウロノシルー (1→3) -2-アセタ ミドー2ーデオキシーローガラクトピラノース; [G l [式 (XIX ) 中、A c はアセチル茲を投す。] O-B-

本発明のオリゴ姫誘導体である実施例1、7、8、9の tA585nm)を測定した。前記オリゴ塩を同吐合有 化合物を含む 0. 15M塩化ナトリウム添加 50mM酢 C、5分間、ついでヒアルロニダーゼ(スプラーゼ: 枠 田製薬社製)3000U/m1を含む同級衝液0,1m ウ酸級衝液 (p H 9.7) 0.1mlを加え、沸騰水浴 上で、3分回煮沸した。この液に1%ジメチルアミノベ 分配インキュペートし、3000 r p m、5分回扱心分 する0、15M塩化ナトリウム添加50mM酢酸殻衝液 アルロニダーゼ3000U/m l を含む同級衝液0. 1 び0.8Mホウ酸級衝液 (pH9.7) 0.1m1を加 67mg/m1を含む同級衝液0.3m1を加え、37 1を加え、10分回インキュペートした後、0.8Mボ ンズアルデヒドを含む酢酸 3 m 1 を加え、3 7 ℃、2 0 雌した上滑の、被長585nmにおける吸光度(tes (pH4.0) 0.1mlを37℃、5分間、ついでヒ m1を加え、10分間インキュベートした後、ヒアルロ ン酸1. 67mg/mlを含む同級衝液0.3mlおよ え、兽騒水浴上で、3分団栓害した。この液に1%ジメ **殻殻銜液(p H 4 . 0)0.1m1にヒアルロン酸1.** チルアミノベンズアルデヒドを含む酢酸 3 mlを加え、 31℃、20分回インギュベートし、3000 r p m、 比較化合物:クロモグリク酸ナトリウム (DSCG) [0057] 実験例1:ヒアルロニダーゼ阻容作用

光度 (blankA585nm) を測定した。test A585nmとblankA585nmとの遊をsam ple A A 5 8 5 nm、本発明の化合物を添加しないで 同様に測定した場合の値をこのれていり AA585n mとし、次式により本発明の化合物のヒアルロニダーゼ に対する阻害率 (%)を算出した。 2

阻碍率= ((controlAA585nm-samp le AA585nm) /control AA585n m | × 100 聞々徴度の本発明の化合物を用いて、ヒアルロニダーゼ 阻容活性を測定した。前記オリゴ獣を1.5mg/ml を適用したときの阻害率 (%)を投1に示した。 [0058]

Ħ

	阳梅庵 (%)
実施例1の化合物	24.0
実施例7の化合物	60.3
実施例8の化合物	38.4
実施例9の化合物	15.1

投1に示すように、本発明の化合物は、ヒアルロニダー

により餌製したへパリン10U/m1を含むマストセル 阻々の微度の本発明の化合物を含むMCM0.5mlお 114巻、1473頁 (1975年) に記載された方法 ・カルチャード・メディウム (以下MCMと略す) 10 mlを腹腔内投与し、約90秒間腹部をマッサージした 後、腹腔からMCMを回収し、600rpm、4℃、3 分間遠心分離して細胞を集めた。細胞を0.05%トル 加え、肥満細胞浮遊液とした。肥満細胞浮遊液1mlに 3 μg/mlを含むMCMO. 5mlを加え、37 C、10分間インキュベートした後、冷生理食塩液3m **体近250~300gの雄性ウィスター系ラットにジャ** 米冷下、15分間インキュペートした役、12000ァ ーナル・オブ・イムノロジー (J. 1mmuno1.) イジンブルーにて染色した後、光学顕微鏡下で計数し、 **記済街尥数が5×10⁴個/mlになるようにMCMを** た。上滑1.5mlに1M過塩茶酸1.0mlを加え、 | を加え、600 r p m、4℃、10分間遊心分離し よびコンパウンド (Compound) 48/80 [0059] 実験例2:ヒスタミン遊離抑制作用

pm、0℃、20分同遠心分離し、上滑を採取した。上

S

5分間遠心分離した上滑の、波長585nmにおける吸

ノール0. 1m1を加えて、0℃、40分間インキュベ ートした後、O. 25M偏酸にて nHを3.0に調整し た。 りいた、 昭旭波表 360 nm、 遠近波球 440 nm 0. 1M塩酸1.5mlを加え、15分間板陸し、30 F隔1m1を1M水酸化ナトリウムにてpHを12.6 に調整し、0.2%オルトフタルアルデヒドを含むメタ の近光遊度を測定した後、ヒスタミン10~270ng **骨2mlに塩化ナトリウム3gを加え、6M水酸化ナト** ル:クロロホルム=3:2の溶液3.5m1を加え、1 リウムにてpHを13.0に饂擦した後、nーブタノー 5分間版徴した。3000грm、5分間遠心分離し、 00.rpm、5分間遠心分離した後、下層を採取した。 上層を採取した。上層3m1にヘブタン3m1および

ルトフタルアルデヒド反応液の蛍光強度より、作成した 度の本発明の実施例7、8、9の化合物を含むMCMを 用いて算出したヒスタミン含量を [Test]、本発明 の化合物を添加しないで同様に測定した場合の値を【C 県準曲級により、ヒスタミン含量を算出した。 種々の数 ontro1] とし、次式によりヒスタミン遊儺控制率 を算出した。

ヒスタミン遊離构制率 (%) = 100× ( [Contr ol] - [Test]) / [Control]

の対数値を模軸にとり、阻容曲線を作成した後、ヒスタ ミン遊離に対する50%抑制濃度を算出し、1050値 ヒスタミン遊離抑制率を縦軸に、本発明の化合物の微度 とした。結果を扱2に示した。

[0900] ~ 嵌

/mlを含む塩化ナトリウム溶液(p H 1 2. 6)のオ

	1C50 (µg/m1)
実施例 7 の化合物 実施例 8 の化合物 実施例 9 の化合物 以施例 9 の化合物	7 0. 2 7 3. 3 8 0. 2 6 9 6. 6
-	

表とに示すように、本発明の化合物は、肥満細胞からの ヒスタミン遊離抑制作川を示した。本発明の化合物のヒ スタミン遊離抑制作用は、いずれもDSCGよりも強力 **で**あった。

8 リウム麻酔下に、気管にカニューレを挿入した。気管カ 体重200~250g 雄性ウィスター系ラットに抗すボ アルブミン (以下OAと略す) マウス血消5. 0m1/ k sを静脈内投与し、1日後、ペントパルピタールナト ニューレに小動物用人工呼吸器(SN480ー7、シナ 【0061】 実験例3:気道収縮中間作用(ラット)

3

行なった。OA4mg/kgを静脈内投与した後、カニ 刺空気圧の割合を算出し、気道収縮率とした。本発明の 実施例1、7、8、9の化合物もしくはDSCGは生理 **食塩水に溶解して値々の濃度に副製し、○A投与の1分** /製作所) およびトランスジューサー (LPU-0.1 -350-0-11, 日本光電)を連結して人工呼吸を ューレ個技からの余剰空気圧を測定した。測定終了時に **気管を閉塞し、この時の空気圧を100%とした時の余** 前に大腿静脈より投与した。結果を扱3に示した。 [0062]

哲室器(%) 64 338 42 72 72 **投与量 (mg/kg)** 30 1 0 10 実施例1の化合物 実施例7の化合物 実施例8の化合物 実施例9の化合物 DSCG

**扱3に示すように、本発明の化合物は、ラットにおいて** 気道収格抑制作用を示した。

[0063] 実験倒4:気道収縮抑制作用 (モルモッ

B後ウレタン麻酔下に気管にカニューレを挿入した。気 体頂250~350gの雄性ハートレー系モルモットに fiOAモルモット血指1mⅠ/kgを腹腔内投与し、1

管カニューレに小動物人工呼吸器(SN480ー7、シ ナノ製作所)およびプロンコスパスム・トランスジュー サー (7020, Ugo Basile) を連結して人 **丁戸吸を行った。 央化パンクロニウム 1 m m / k g O 値** 住により自発呼吸を停止させた後、OA10mg/ml 生理食塩水溶液をネブライザー (TUR-3200、B

本光電) により30秒間吸入させアナフィラキシー性気

S

道収縮反応を惹起させ、側路よりのエアー・オーパーフ

ロー山をトランスジューサーを介して記録した。副定総 了後に気管を閉塞し、これを设大反応として被験薬によ る反応の百分率を求めた。なお、本発明の化合物は5%

口投与した。結果を表4に示した。 哲理學(%) [0064] **投与量 (mg/kg)** 

特間平5-178876

3

アラピアゴム水溶液に懸濁し、0A投与の1時間前に経

30 100 英施例3の化合物 安福例2の化合物

**数4に示すように、本発明の化合物は、モルモットにお** いた気道収縮哲制作用を示した。 【0065】実験例5:マウス受動皮膚アナフィラキシ — (以下PCAと略す) 反応抑制作用

体重20~40gの雄性ddy系マウスの背部皮内に抗 部位に生じる色素編出部位の直径が5mm以上のものを 5mgを含む0.5%エパンスプルー溶液0.5mlを 静脈内投与した。30分後にマウスを屠殺し、抗体投与 P C A 反応陽性として判定した。なお、本発明の化合物 は5%アラピアゴム水溶液に懸濁し、OA投与の1時間 前に経口投与した。本発明の実施例2の化合物および実 OAマウス血滑50μ1を投与し、2時間後にOA0. 【0066】以上の実験例1~5から明らかなように、

発明の化合物は、慢性関節リウマチ、変形性関節症、腰 肥濱細胞からのヒスタミン遊離抑制作用、ラットおよび PCA反応抑制作用を示し、安全性も高い。 従って、本 **郁症、気管支贴息、結膜炎、アレルギー性鼻炎、アトピ** 一性皮膚炎、過敏症、枯草熱(花粉症)、血管神経性浮 間、蕁麻疹、中耳炎、アレルギー性冒腸炎、食物アレル 本発明の化合物は、ヒアルロニダーゼ阻容作用、ラット モルモットアナフィラキシー気道収縮抑制作用、マウス ギーおよび聚物アレルギーなどの各種炎症性疾患および アレルギー性疾患の治療に極めて有用である。なお、本 kBまで投与しても、死亡例および毎性学的異常所見は 箱例3の化合物に、PCA反応抑制作用が認められた。 発明の化合物は、動物実験において、最大100mg/

\$ 悶められなかった。従って、本発明の化合物は、安全性 の高い、始力なヒアルロニダーゼ阻容剤、ひいては強力 な抗アレルギー剤、抗炎症剤を提供するものである。 [0067]

NMRスペクトル(6位、ppm)、13 C-NMRスペ 有するオリゴ転誘導体のオリゴ糖の製造方法を実施例に よって具体的に示すが、本発明は以下の実施例に限定さ お、NMRスペクトルデータは、特記しない限り、CD C13中、TMSを内部標準物質として測定した数値を 【実施例】以下に本発明の抗炎症・抗アレルギー作用を れるものではない。各倒について、必要に応じて「Hー クトル (6位、ppm)、MASSスペクトル、1Rス ペクトルデータ (KBr錠剤法) などを記載した。な

[0068] 実施例1:

4-0- (2-アセタミド-2-デオキシ-8-D-ガ ラクトピラノシル) - Dーグルコピランウロン酸の製造

ハンス・ポールセン (Hans Paulsen) ちの drate Res, ) 100卷, 143頁 (1982 年)] に従い、3, 4, 6ートリーローアセチルー2ー 方法 [カーボハイドレート・リサーチ (Carbohy デオキシー2ーフタルイミドーαーローガラクトピラノ シルブロミドを合成した。 **工程 1** 

[0069] 工程2

ジョセフ・キス (Joseph Kiss) らの方法

[ジャーナケ・壮ブ・ セーボくイ ドワーツ・メクレギツ 巻、101頁 (1977年)] に従い、ベンジル2,3 Nucleosides Nucleotides) 4 ージーローベンジルー4,6-0-ベンジリデンーa-ド・ヌクレオチド(J. Carbohydrates Dーグルコピラノシドを合成した。

工程2で合成した化合物188g、パラトルエンスルホ 51を混合し、3時間還流した。反応液を放冷後、減圧 Fに蔵縮し、反応液を約1/3畳とし、クロロホルム5 ン酸一木和物39g、メタノール1.751、木0.1 00mlで3回抽出した。クロロホルム局を合わせ、 [0070]工程3

ソポリ 再結晶 しん、 ペンジケ2, 3 ー ジーロー ペンジャ 木、飽和食塩木で発浄後、熊木麻酸ナトリウムで院操し た。溶媒のクロロホルムを竣圧下に留去し、残渣をヘキ サンで洗浄し、結晶を得た。さらに酢酸エチルーヘキサ

5. 11-4. 45 (7H), 3. 9-3. 4 (6H) NMR (8 ppm): 7.35-7.25 (15H), ーαーDーグルコピラノシド3 2 gを得た。 [0071]工程4 パラメトキシベンジルアルコール21、28と41%以 た。ジエチルエーテル層を合わせ、冷飽和炭酸水紫ナト 化水紫酸54.6m1を混合し、室温で15分間撹拌し た。 反応液をジエチルエーテル200m1で3回抽出し

た。溶媒のジエチルエーテルを減圧下留去し、無色の油 リウム溶液、冷水で洗浄後、塩化カルシウムで乾燥し

S

10%炭酸水素カリウム水溶液、水で洗浄し、無水硫酸 え、2時間遠流した。その間、ディーンスターク管で水 **ニウム10gを加え、アルゴン雰囲気下に80℃で3時** マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留まし、得られた 伏のパラメトキシベンジルブロミドを得た。 工程3で得 た代命物20gかトルエン580m | に慰題し、 敷化 N を除きながら約300m1のトルエンを留去した。反応 夜の温度を80℃に放冷し、上記調製したパラメトキシ ヘンジルブロミドおよび臭化テトラーローブチルアンキ **開放件した。 放冷後、クロロホルム21で希釈した後、** ス[トリーnーブチルすず (IV)] 15. 3gを加

**怕状の残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (エ** - アルーヘキサン) で幇取し、ベンジル2、3-ジー0 - インジテー6-0- (4/ ーメトキシスンジモ) ーロ NMR (8 ppm): 7.36-7.19 (17H), 6.85 (d, 2H), 5.08-4.45 (9H), 3. 79 (S, 3H) 3. 77-3. 46 (6H), -D-グルコピラノシド13.5gを得た。

2. 46 (dd, 1H) [0072] 工程5

硫酸ナトリウム溶液、冷水、1 M塩酸、飽和炭酸水素ナ 6. 2gおよび2. 4. 6ーコリジン1. 68m1を加 え、宝温で1. 5時間撹拌した。銀トリフラート3. 5 ジクロロメタンで看釈し、不俗物を諡去後、10%チオ トリウム溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾 L借4で得られた化合物7.1gを無水1,2ージクロ 2gを加えた後、反応液を一25℃に冷却し、工程1で **得た化合物6.8gの1,2ージクロロエタン溶液35** た。さらに40℃で2時間撹拌した。放冷後、反応液を **散した。裕媒を域底下留去し、得られた残渣15.9g** をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (エーテルーへ キキン) か粧熨つ、 ムンジチ20、3 +ジーロースンジラ -4-O- (3, 4, 6-トリーO-アセチルー2ーデ オキシー2 ーフタルイミドー β ー D ー ガラクトピラノシ A) -6-0-(4' -メトキツベンジル) - n - D -ロエタン45m1に浴解し、モレキュラーシーブ4A m1を適加した。反応液を室温に戻し、2時間撹拌し グルコピラノシド9. 2gを得た。

NMR (6 p pm) : 7. 9-7. 6 (4 H), 7. 4 2-7. 13 (17H), 6. 85 (d. 2H), 5. 75-3. 3 (22H). 3.81 (s, 3H), 2. 10 (s, 3H), 1, 96 (s, 3H), 1, 81 (s. 3H) Mass (M·+1):988 [0073] IR6

٠.

Wを過去後、溶媒を減圧留去し、ペンジル2、3ージー 工程5で得られた化合物14gを無水メタノール1.2 **| に捺舞し、アルゴン券紐紋下、米布し、0~2℃とし** B m l を適加した。反応液を4℃で1時間撹拌後、反応 夜をダウエックス50Wで中和した。 ダウエックス50 た。1Mナトリウムメトキシド/メタノール榕掖12.

-×トキシベンジル) - a - D - グルコピラノシドを命 VMR (8 ppm): 7.9-7.6 (4H), 7.4 〇-ベンジル-4-〇-(2-デオキシ-2-フタルイ 1-7. 19 (17H), 6. 83 (d, 2H), 5. ミドーBID-ガラクトピラノシル)-6-0~(4′ た。本化合物は未幇製のまま工程7に用いた。 3-3.0 (22H), 3.79 (s, 3H) [0074] 工程7

工程 6 で得られた化合物 8 6 1 m g をメタノール 7 5 m 10m1、無水酢酸7m1を加えて、窓温で16時間脱 **伴した。榕炊を被圧下留去し、残渣をジクロロメタンで** ィー (ジクロロメタン) や姑熨し、ペンジル2, 3ージ 1に溶解し、ヒドラジン一水和物395mgを加え、2 8 時間遠流した。溶媒を该圧下留去し、残渣にピリジン 木で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を **域圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ** 6 - トリーOーアセチルー2 - デオキシーBID - ガラ -0-ベンジル-4-0- (2-アセタミド-3, 4, 布釈し、10%硫酸水深カリウム水溶液で2回洗浄後、 クトピラノシル) -6-0-(4' -メトキシベンジ

(1H), 3, 7-3, 4 (7H), 2, 07 (s, 3 6. 96 (d, 2H), 5. 22 (d, 1H), 5. 0 H), 1.98 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), NMR (8 ppm): 7.36-7.22 (17H), -4. 2 (14H), 3. 82 (s, 3H), 3. 8 ル) -α-D-グルコピラノシド773mgを得た。 1. 73 (s, 3H)

[0075] 工程8

25mlで順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾 燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラム 2gを加えた。 室温で2時間撹拌した後、反応液をジク **勉和炭酸水素ナトリウム溶液190ml(2回)、水1** し、ベンジル2、3-ジ-0-ベンジル-4-0-(2 ーアセタミドー3, 4, 6ートリーローアセチルー2ー デオキシーBID-ガラクトピラノシル)-a-D-グ 工程7で得られた化合物12.68をジクロロメタン1 8 1 m 1 に溶解し、木 9. 4 m 1 を加えた後、2,3 ー ジクロロー5, 6ージシアノーローベンゾキノン4.1 ロロメタン630mlで希釈し、水19ml (2回)、 クロマトグラフィー (ヘキサンー酢酸エチル) で精製

1. 98 (s, 3H), 1. 93 (s, 3H), 1. 9 NMR (6 ppm): 7.43-7.16 (15H), 5. 8-5. 6 (1H), 5. 2-4. 4 (11H), 4. 1-3. 5 (10H), 2. 10 (s, 3H), 1 (s, 3H) Mass (M+1):780 ルコピラノシド8gを俗た。

解し、一5℃に冷却した後、三酸化クロム1.4gの3.5M硫酸溶液6.9mlを徐々に加えた。一5℃で I.程8で得られた化合物4gをアセトン115mlに容

硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、ベ ンジル2,3-ジ-0-ベンジル-4-0-(2-7七 タミドー3, 4, 6ートリーローアセチルー2ーデオキ シーβ – D – ガラクトピラノシル) – α – D – グルコピ 50m1を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホル ム層を合わせ、洗液が中性になるまで水で洗浄し、無水 時間撹拌後、室温で2.5時間撹拌した。反応液に水 ラノシドウロン酸3.7gを得た。

6, 4-3, 4 (19H), 2, 17-1, 94 (12 NMR (8 ppm) : 7. 51-7. 14 (15H),

[0077] 工程10

トリウム溶液、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾 5m1、トリエチルアミン0、64m1を加え、室温で ド6m1に容解し、クロロメチルメチルエーテル0.3 1時間撹拌した。さらに、クロロメチルメチルエーテル 室温で30分間撹拌した。反応液に水を加え、ジクロロ **燥した。溶媒を域圧下留去し、ペンジル2,3ージーO** トリーローアセチルー2ーデオキシーBID-ガラクト キシメチルエステル48を得た。本化合物には、溶媒の 工程9で得られた化合物3.78をジメチルホルムアミ メタンで抽出した。ジクロロメタン層を飽和炭酸水素ナ ーペンジルー4-0- (2-アセタミド-3, 4, 6-ピラノシル) ーαーDーグルコピラノシドウロン撥メト ジメチルホルムアミドがわずかに残存しているが、その 17m1、トリエチルアミン0.32m1を加え、 まま工程11に用いた。

5 (s, 3H), 2, 10 (s, 3H), 1, 97 (6 95 (d, 1H), 5.5-3.7 (20H), 3.5 NMR (8 ppm): 7. 4-7. 2 (15H), 5. H), 1.93 (s, 3H) [0078] 工程11

8

ルー2ーデオキシーBID-ガラクトピラノシル)-D 0- (2-アセタミド-3, 4, 6-トリ-0-アセチ 38℃で5時間撹拌した。さらに、水紫ガス勢囲気下で **部温で終夜撹拌した。 反応液からパラジウムー炭素を営** ーグルコピランウロン酸メトキシメチルエステル2 gを 去後、溶媒を減圧下留去した。残渣を減圧乾燥し、4ー 工程10で得られた化合物4gをメタノール270m1 に溶解し、10%パラジウムー炭素3.7gを加えた。 水楽ガスを吹き込みながら、窓温で3時間撹拌した後、

NMR (8 ppm) : 5, 5-3, 0 (18H), 3, (s, 3H), 1, 96 (s, 3H), 1, 89 (s, 49 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.08

**伴した。 容媒を減圧下留去し、残渣をジクロロメタンに** に溶解し、無水酢酸14m1を加え、窒温で16時間税 工程11で得られた化合物1.9gをピリジン20m1 [0079]工程12

熔解し、10%硫酸水紫カリウム溶液で2回、水で1回 **冼浄した後、無木硫酸マグネシウムで乾燥した。 域圧下** -0- (2-アセタミド-3, 4, 6-トリ-0-アセ **容媒を留去し、アセチル2,3ージ-0-アセチル-4** チルー2ーデオキシーBID-ガラクトピラノシル) ー

特開平5-178876

(16)

NMR (8 ppm): 6.32 (d, 1H), 5.8-3.8 (14H), 3.56 (s, 3H), 2.17-1. 94 (21H) 1.9gを得た。

D-グルコピラノシドウロン酸メトキシメチルエステル

[0080]工程13

工程12で得られた化合物0. 4gをメタノール40m 1に溶解し、1M塩酸を8滴加えた後40℃で6.5時 間撹拌した。溶媒を減圧下留去し、アセチル2,3ージ 6ートリーローアセチルー2ーデオキシーβーローガラ -0-アセチル-4-0- (2-アセタミド-3, 4, クトピラノシル) -D-グルコピラノシドウロン殻0. 28日を得た。

NMR (8 ppm): 5.35 (1H), 4.2-3. 4 (12H), 2, 2-1, 9 (21H) [0081] 工程14

え、5~10℃で2.5時間撹拌した。反応液をダウエ のオリゴ幣である投烟化合物4-0- (2-アセタミド 工程13で得られた化合物0.28gを無水メタノール ール溶液0.39mIを米冷下加えた。さらに1Mナト ックス50Wで中和した後、ダウエックス50Wを過去 し、減圧下溶媒を留去した。 残渣をパイオゲル Pー2を 用いたカラムクロマトグラフィーにより幇毀し、本発明 28m1に容解し、1Mナトリウムメトキシドーメタノ - 2 - デオキシー B - D - ガラクトピラノシル) - D -リウムメトキシドーメタノール容液0.39m1を加 グルコピランウロン酸17mgを得た。

NMR (D2O; 8 ppm): 5. 23-3. 1 (19 H), 1.97 (s, 3H)

13 CNMR (D2O; 8 p p m) : 1 7 7. 4, 10 4. 0, 98. 7, 94. 7, 82. 5, 63. 5, 4. 9, 24. 9

IR (cm-1):3350, 2900, 1740, 16 Mass (M' - 1):396

30, 1370, 1040 [0082] 寒極例2:

**\$** 

(3, 4, 6-トリー・ローアセチルー2ーデオキシー2 Dーグルコピラノシドウロン酸メチルエステルの製造 -フタルイミド-β-D-ガラクトピラノシル) -α 1-プロペニル2, 3-ジ-0-ベンジル-4-0**栄稿図1 H粒1 と直疫にして、3,4,6ートリーOー** アセチルー 2 ーデオキシー 2 ーフタルイミドー α ーDー ガラクトピラノシルプロミドを合成した。

[0083] 工程2

8

1ープロペニル2、3ージー0ーペンジルーα-ローグ 寺開昭59-10599号公報に記載の方法に従って、 **ルコピラノシドウロン酸メチルエステルを合成した。** [0084] 工程3

2.8gを無木1,2ージクロロエタン35mlに懸適 L程1で得られた化合物3.07g、工程2で得られた し、実施例1工程5と同様の方法により、本発明のオリ 化合物2. 4g、銀トリフラート1. 59g、2, 3, 6-コリジン0.76ml、モレキュラーシーブ4A ゴ糖である安選化合物1.7 gを得た。

(18H), 3. 57 (s, 3H), 2. 11 (s, 3 13 CNMR (8 ppm) : 170. 0, 169. 9, 1 69. 5, 168. 9, 134. 0, 131. 7, 12 H), 1, 95 (s, 3H), 1, 80 (s, 3H), 7. 40-7. 15 (10H), 5. 94-3. 82 NMR (bppm): 7.91-7.66 (4H), 1. 52 (dt, 3H)

7. 1, 126. 6, 97. 8, 97. 2, 74. 7, 73. 2, 60. 7, 52. 4, 51. 9, 20. 4, 8. 3. 128. 1, 127. 9, 127. 8, 12

20. 3, 12. 2, 9. 3 [0085] 実施例3:

(3, 4, 6ートリーローアセチルー2ーデオキシー2 ーフタルイミドーβーローガラクトピラノシル) ーαー D-グルコピラノシドウロン低ジフェニルメチルエステ 1-プロペニル2、3-ジ-0-ベンジル-4-0-

アセチルー2ーデオキシー2ーフタルイミドーαーDー 災緬関1工程1と同校にして、3,4,6ートリー〇一 ガラクトピラノシルブロミドを合成した。

アリル4-0-アセチル-2、3-ジ-0-ペンジル-特開昭59-10599号公報に記載の方法に従って、 a-D-グルコピラノシドウロン酸を合成した。 [0087] 工服3 [0086] 工程2

ンを分解した後、シリカゲルを除去した。溶媒を減圧下 150mlに溶解し、室温で撹拌しながら、原料が消失 を加え、2~3分撹拌し、過痢のジフェニルジアゾメタ L程2で得られた化合物44.6gをジエチルエーテル するまでジフェニルジアゾメタンを加えた。 シリカゲル 留去し、投液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(ヘキサンージエチルエーテル)で精製し、アリル4-Oーアセチルー2, 3ージーOーベンジルー nーDーグ ルコピラノシドウロン酸ジフェニルメチルエステル3

NMR (6 ppm) : 7. 35-7. 2 (20H), 6. 2-5. 7 (1H), 5. 4-3. 5 (14H) 1. 47 (s. 3H)

[0088] 工程4

ニルホスフィンロジウム(1)3.82gを加え、4時 問還就した。反応終了後、不裕物を諡去し、溶媒を域圧 - (ヘキサンージエチルエーテル) で精製し、1ープロ **工程3で得られた化合物36.9gをエタノール830** ml、ペンポン355ml および木118mlの舘滾೧ 溶解し、1,4ージアザビシクロ[2,2,2]オクタ ソ1. 18gを加え、磁流した。磁流下に塩化トリフェ 下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ ペニル4-0-アセチル-2, 3-ジ-0-ベンジルー αーローグルコピラノシドウロン殻ジン H コルメチルH ステル30.2gを得た。

6. 0 (1H), 5. 3-3. 5 (11H), 1. 6 NMR (8 ppm): 7.3-7.15 (20H), (d t, 3H), 1.5 (d, 3H) [0089] 工程5

枠した。ダウエックス50Wを約30m1加え、室温で 10分間撹拌し、反応を停止させた。ダウエックス50 m I に溶解し、窒温撹拌下、2Mナトリウムメトキシド ーメタノール溶液12.8mlを加え、窒温で1時間税 Wを過去後、濾液を成圧下濃縮した。残渣をシリカゲル カラムクロマトグラフィー (ヘキサンージエチルエーテ **/> ) か結戦し、1ープロペポッ2、3ージーOーペンジ** ルーα ーローグルコピラノシドウロン酸ジフェニルメチ **工程4で得られた化合物29.6gをメタノール320** 

NMR (6 ppm): 7. 4-7. 2 (20H), 6. ルエステル11. 48を得た。

2-6. 0 (1H), 5. 45-3. 1 (11H), 1. 65 (dd, 3H)

[0000]工程6

工程1で得られた化合物、工程5で得られた化合物を用 NMR (8 ppm): 7.9-7.7 (4H), 7.4 い、実施例1工程5と同様の方法で、本発明のオリゴ糖 である装題化合物0.3gを得た。 8

-7. 2 (20H), 6. 0-3. 5 (19H), 2. 11 (s, 3H), 1, 97 (s, 3H), 1, 81

(s, 3H), 1.5 (dt, 3H) [0091] 実施例4:

4, 6ートリー〇ーアセチルー2ーデオキシー2-フタ ルイミドーBID-ガラクトピラノシル) ID-グルコ ベンジル2, 3+ジ-0-ベンジル-4-0-(3, ピラノシドウロン酸ベンジルエステルの製造 実施例 | 工程 | と同様にして、3, 4, 6 - トリー〇ー アセチルー2ーデオキシー2-フタルイミド-α-D-ガラクトピラノシルブロミドを合成した。

工程1

奖施例1工程2および工程3と同僚にして、ペンジル

2. 3ージーローベンジルーローグルコピラノシドを合

[0093]工程3

Bを得た。 9.98を加えた。100℃で2時間撹拌後、室温まで **敷冷し、無水酢酸155.8mlを加え、室温で終夜脱** 枠した。溶媒を減圧下留去し、残控にクロロホルム50 0m1を加え、10%硫酸水穀カリウム、水、飽和食塩 木で頃次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶 T程2で得られた化合物42gを無水ピリジン200m 1 に容解し、室温で撹拌しながらトリチルクロライド2 媒を域圧下留去し、 抽状のペンジル4-0-アセチルー 2、3ージ・0ーペンジルー6ー0ートリチルーローグ ルコピラノシド83gを仰た。

去し、段准をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジ 聚ーメタノール**錯体の20%メタノール**溶液94mlを 30分かけて敵加し、0~10℃で5時間批件した。反 回、飽和炭酸水紫ナトリウム水溶液で1回、さらに洗液 工程3で得られた化合物68.5gをクロロホルム50 0m1に溶解し、米浴や0℃に布挡した。 ニッッ化ホウ が中性になるまで水で洗浄し、紛いて飽和食塩水で洗浄 し、無木硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を域圧下留 クロロメタソーくキキン)を控製し、ベンジグ4-0-アセチルー2, 3ージーローベンジルーローグルコピラ 応波を水に注ぎ、有機層を分取した。有機局を水で2 ノシド37gを得た。

0-4. 5 (9H), 3. 7-3. 5 (4H), 1. 9 NMR (6 ppm): 7. 4-7. 2 (15H), 5. 5 (s, 3H)

脱桦下、三酸化クロム21gを3.5M硫酸94m1に 戻し、窒温で3時間撹拌した。反応液に水500m1を ホルム層を合わせ、洗液が中性を示すまで洗浄し、続い 工程 4 で得られた化合物 3 7 g をアセトン600m1に 容解した容液を適加した。適加終了後、反応液を室温に 加え、クロロホルム500mlで3回抽出した。クロロ て飽和食塩木で洗浄した後、無木麻酸マグネシウムで乾 答解し、塩化ナトリウムー米浴でー5℃まで冷却した。 [0095]工程5

工程5で得られた化合物20gをジエチルエーテル20 [0096]工程6

容媒を成圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト ペンジル4-0-アセチル-2, 3-ジ-0-ペンジル グラフィー (ヘキサンージエチルエーテル) で幇毀し、 0 m 1 に溶解し、フェニルジアゾメタン溶液を加えた。 -D-グルコピラノシドウロン酸ペンジルエステル 1

mlに溶解し、1Mナトリウムメトキシドーメタノール 容後13.7m1を加えた。 窓温で1.5時間撹拌した **工程6で得られた化合物11.2gをメタノール130** 

D - グルコピラノシドウロン酸ペンジルエステル2.0 後、ダウエックス50を加え中和した。ダウエックス5 OWを磁去し、熔媒を減圧下留去した。 吸液をシリカゲ **ルカラムクロマトグラフィー (ヘキサンージエチルエー** アラ)な柱戯し、 インジテ2, 3ージーローインジテー

特限平5-178876

<u>3</u>8

NMR (8 ppm): 7.35-7.2 (20H), 5. 3-2. 8 (14H)

[0098]工程8

[0094] 工程4

工程1で得られた化合物3.8g、工程7で得られた化 合物3.8g、銀トリフラート1.94g、2,3,6 3. 4 g を、 無木1, 2 - ジクロロエタン45 m 1 に 騒 週し、実施例1工程5と同様の方法により本発明のオリ -コリジンO. 93ml、モレキュラーシーブ4A ゴ壁である表題化合物1.18を得た。

NMR (6 ppm): 7.8-7.7 (4H), 7.4 -7. 1 (20H), 5. 8-3. 5 (20H), 2. 1 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.8 (s,

オキシー2-フタルイミド-B-D-ガラクトピラノシ **ペンジチ2, 3ージ-0-ペンジテ-4-0- (3ー光** ル) - D - グルコピラノシドウロン酸ペンジルエステル [0099]実施例5:

欧福寅464年のされ人ソジテ2,3ージー0ー人ソジテ オキシー2ーフダルイミドーBID-ガラクトピラノシ ル) - D - グルコピテノシドウロン酸ベンジルエステル 氷浴を用いて0℃まで冷却後、1Mナトリウムメトキシ **~4~0~(3,4,6~トリ~0~アセチル~2~デ**  0 Bを無水メタノール430m1に溶解し、食塩ー 8

た。ダウエックス50Wを加えて中和後、ダウエックス 50Wを識別し、鐵液を減圧下碳糖した。 残液をシリカ テルエーテル)で幇製し、本発明のオリゴ船である装題 ゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタンージエ ドーメタノール溶液 1. 3mlを加え、5時間撹拌し

NMR (8 ppm): 7.8-7.7 (4H), 7.4 -7. 2 (20H), 5. 0-3. 4 (20H) 化合物 0.9 g を得た。

燥した。溶媒を減圧下留去し、ペンジル4-0-アセチ ルー2、3ージー0ーベンジルーローグルコピラノシド

クロン酸40gを得た。

[0100] 突施例6:

(1→4) -0- (2, 3-ジ-0-アセチル-β-D ーグルクロン酸メチル) - (1→3) ベンジル 2-ア 0- (2-アセタミド-3, 4, 6-トリ-0-アセチ ツドー4、6-0-ベンジリゲン-2-デオキシ-8-ルー 2 ーデオキシー B ー D ー ガラクトピラノシル) ローガラクトピラノシドの製造 \$

政衙室11年88と回接にした、ペンジケ2.3ージー0 トリー〇ーアセチルー2ーデオキシー8-D-ガラクト ピラノシル) ーαーDーグルコピラノシド8gを合成し **−ペンジル−4−0− (2−アセタミド−3, 4, 6−** 

S

(20

જ

[0101] 工程2

過剰のジアゾメタンを、酢酸を小山加えて分解した 溶媒を域圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロ **レトグラフィー(ヘキサンー酢酸エチル)で幇毀し、ベ** シル) -2. 3-ジ-0-ベンジル-α-ローグルコピ T程2で得られた化合物3.65gを用い、実施倒1工 盤9と同様の条件で酸化反応を行った。反応液に水15 0m1を加えて、クロロホルムで抽出した。クロロホル ム局を合わせ、洗液が中性になるまで水で洗浄し、無水 後、現位をジエチルエーテル100m1に溶解し、窒温 ンジル4-0- (2-アセタミドー3, 4, 6ートリー Oーアセチルー2ーデオキシーBーDーガラクトピラノ 4 (16H), 3, 82 (s, 3H), 2, 11 (s, NMK (6 ppm): 7. 4-7. 2 (15H), 5. 5 (d, 1H), 5, 25 (t, 1H), 5, 1-3. **硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した** で、ジアゾメタンのジエチルエーテル溶液を適品加え 3H), 1, 98 (s, 3H), 1, 95 (6H) ラノシドウロン酸メチルエステル2.8gを得た。 [0102] 工程3

カリウム溶液で2回、水で1回洗浄し、無水硫酸マグネ ジン13m1に容解し、米冷下無水酢酸9.1m1を加 D-ガラクトピラノシル) -2, 3-ジ-O-アセチル −D−グルコピラノシドウロン酸メチルエステル 1. 5 **工程2で得られた化合物2.7gをメタノール1,80m** 水浆ガスを吹き込みながら、40℃で2.5時間撹拌し た。 反応液からパラジウムー炭素を離去後、溶媒を減圧 えた後、宝温で16時間撹拌した。溶媒を減圧下留去し た後、段液をジクロロメタンに溶解し、10%硫酸水素 シウムで乾燥した。城圧下溶媒を留去し、現液をシリカ 3, 4, 6ートリーローアセチルー2ーデオキシーβー 下留去し、残液1. 5gを得た。残液1. 32gをピリ 1に溶解し、10%パラジウムー収聚2.5gを加え、 ル) で幇製し、アセチル4-0- (2-アセタミド-ゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサンー酢酸エチ

13 CNMR (8 ppm) : 170. 2, 169. 9, 1 69. 5, 169. 2, 168. 5, 168. 3, 16 7. 9, 100, 3, 91, 6, 75, 5, 74, 4, NMR (6 p pm): 6. 3-3. 9 (13H), 3. 72. 0, 70. 6, 70. 2, 69. 8, 66. 5, 83 (s. 3H), 2, 17-1, 92 (21H) 61, 1, 53, 0, 51, 5, 23, 1, 20, [0103]工程4 4日を得た。

I. 程3で得られた化合物50mgを無水群酸40μ1に 反応液をクロロホルムで否釈し、冷水、冷焰和炭酸水深 ナトリウム溶液、冷水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウ 溶解した。米冷下25%以化水素酸-酢酸溶液0.2m 1を加え、0~5℃で1時間、金融で2時間撹拌した。

S

ルー2ーデオキシーα – D – ガラクトピラノシル) – β -Dーグルコピラノシルウロン殻メチルエステル50m ムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、白色結晶の2,3 0- (2-アセタミド-3, 4, 6-トリーローアセチ - ジーローアセチルー 1 ープロモー 1 ーデオキシー4ー Bを得た。

3. 85 (s, 3H), 2. 14-1. 93 (18H) NMR (8 ppm) : 6. 57-3. 7 (13H) [0104] 工程5

年)] に従い、ペンジル 2ーアジドー4,6-0ーペ 弦[カーボハイドレート・リサーチ (Carbohyd ンジリデンー2ーデオキシーBID-ガラクトピラノシ ピエール・シネイ (Pierro Siney) ちの方 rate Res. ) 155卷、131頁 (1986

[0105]工程6 ドを合成した。

0mg、よう化水毀449mg、モレキュラーシーブ4 **工程5で得られた化合物265mg、シアン化水銀84** A 3. 41 gおよびペンゼンーニトロメタン (1:

1) 混合溶媒47mlを混合し、窒温で1時間撹拌した リウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカ 後、工程4で得られた化合物568.6mgをベンゼン ーニトロメタン (1:1) 混合溶媒11.7mlに溶解 後、反応液中の不容物を諡去し、不容物を酢酸エチルで 冼浄した。雄液と冼液を合わせ、10%よう化カリウム 水溶液で2回、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナト ゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタンーメタ ノール)が幇殴し、粗精製物を得た。これをさらに、痛 遊液体クロマトグラフィー (ヘキサンーエタノール) で した浴液を加えた。反応液を70℃で1.5時間抗拌

5-3.3 (23H), 3.81 (s, 3H), 2.0 NMR (8 ppm): 7.6-7.3 (10H), 5. 精製し、扱題化合物6.7mgを得た。 6-1.93 (18H)

13 CNMR (8 ppm) : 170. 4, 169. 8, 1 68. 7, 136. 9, 129. 1, 128. 5, 12 3. 0, 101. 0, 100. 6, 100. 4, 97. 2, 96, 2, 66, 5, 61, 7, 61, 3, 53. 8. 3, 128. 1, 126. 1, 122. 1, 10 0, 51, 2, 51, 1, 29, 8, , 20, 7, 2

IR (cm-1):2812,2117,1610,13 70, 1240, 1066, 1050 0.5

[0106] 実施例7:

0-β-ローグルコピランケロノシゲー (1→3) -0 - 2 - アセタミド - 2 - デオキシ - B - D - ガラクトピ ラノシルー (1→4) -0-8-ローグルコピランウロ /シルー (1→3) -2-アセタミド-2-デオキシー D-ガラクトピラノース: [GlcA (β1-3) Ga INAc (81-4) -G1cA (81-3) GaIN

33

U/mlを含む生理食塩液51.8mlにメタロエンド 分のヒアルロニダーゼ阻む活性を測定し、ヒアルロニダ UTI (ウリナスタチン: 特田製薬社製) 116000 ペプチダーゼ (生化学工業社製) 0. 72U/m1を含 む0.1Mグリシン-木酸化ナトリウム級衝液(pH1 ペートした後、0. 1M重成酸アンモニウムにて平衡化 したセファクリルS-200 (ファルマシア社製)を充 頃したカラム (5×87cm)を用いてゲル鐵過した画 0.0) 63.6m1を加え、37℃、3時間インキュ

一ゼ阻容画分を集めて凍結乾燥し、フラグメント1とし トリウム112. 4m1を加え、25℃、24時間イン 性を有する画分を集めて凍結乾燥し、フラグメント2と ラム (5×88cm) を用いてゲル磁過した。各画分の た。フラグメント3、10mg/mlを含む0、15M た。フラグメント1、1124mgに0.5M水酸化ナ デックスG-75 (ファルマシア社製) を充填したカラ ム (5×87cm) を用いてゲル醤過した画分のヒアル ロニダーゼ阻容活性を測定し、ヒアルロニダーゼ阻害活 1M酢酸板衝液 (pH5.0) 24.1m1にノイラミ 1. 5mlを加え、37℃、24時間インキュベートし ァデックスG-50 (ファルマシア社製)を充填したカ ヒアルロニダーゼ阻容活性を測定し、ヒアルロニダーゼ 阻害活性画分を集めて凍結乾燥し、フラグメント3とし 40m1にヒアルロニダーゼ (スプラーゼ: 特田製薬社 後、0. 1M重成酸アンモニウムにて平衡化したセファ た後、O. 1M型炭酸アンモニウムにて平衡化したセフ 塩化ナトリウム添加50mM酢酸殻酸衡液 (p H 4.0) した。フラグメント2、21.2mg/mlを含む0. キュベートした後、6M塩酸にてpH7.0に調整し た。この液を収結乾燥によって、20m1に微縮した ニダーゼ (シグマ社製) 20U/m1を含む同級循液

を、以下の方法で測定した。得られた表題化合物50も 1. 25mg/mlを含む無水メタノール0. 1mlを 加え、15分間加熱した後、改長530nmにおける吸 光度を測定し、Dーグルクロン酸4~40u8/m1を 含む超純水を標準物質とした時の吸光度より、ウロン酸 【0107】 ウロン酸含吐およびガラクトサミン含量 Lくは100μg/mlを含む超純水0.5mlに0. 0.2.5Mホウ酸ナトリウムを含む硫酸2.5mlを加 え、部騒水浴上で、10分間、さらに、カルパゾール

た。塩酸を減圧留去し、残渣を超純水の、5m1に溶解 した後、アミノ酸自助分析機を用いて、ガラクトサミン

**合配を測定した。測定結果は以下の通りであった。** 

[結果] ウロン酸含品 (%) :44.5

含量を算出した。設題化合物 0.2 mgに 6 M塩酸 0.

4m1を加え、域圧封管中、110℃、6時間加热し

し、超純水の、1m1に溶解した後、その液10μ1を **ウロン酸に ついて、以下の確認試験を行った。 仰られた** 表題化合物 0.5mgに4M塩酸 0.2mlを加え、減 圧封管中、110℃、6時間加熱した。塩酸を減圧留去 用い、nーブタノール:酢酸:水=44:16:40を 展開液として、シリカゲル導路クロマトグラフィーを行 **った後、アニスアルデヒドー硫酸発色法によって、糖の** 検出を行った。得られた結果を以下にRf値として示し た。なお、感染物質として、ローガラクトサミン(シグ グルクロン酸 (半井化学社製) およびDーグルクロノラ マ社製)、ローガラクツロン酸(半非化学社製)、ロー ガラクトサミン合弘 (%) :48.8 クトン (半井化学社製)を用いた。 20

**扱題化合物 0.24 (Dーグルクロン酸)**  43 (Dーグルクロノラクトン) 0. 32 (Dーガラクトサミン)

製) 100000U/mlを含む同級衝液1.2mlを

加え、37℃、24時四インキュベート、しいで、治職 水谷上で、10分間加熱した後、0.1M低成酸アンモ 社製)を充填したカラム (2. 6×100cm)を用い てゲル織過した。各画分のヒアルロニダーゼ阻害活性を 岡定し、分子位500~1500のヒアルロニダーゼ阻

ニウムにて平衡化したパイオゲルP-6 (パイオラッド

Dーゲルクロノラクトン:0.44 D-ガラクツロン酸:0.26 Dーガラクトサミン: 0. 31 D-グルクロン酸: 0.24

[0108] 実施例8:

容画分を集めて承結乾燥した。 収結乾燥粉末150mg

高速液体クロマトグラフィーシステム (ALC/GPC

を超純木3.0m1にて溶解し、超純木にて平衡化し、

204, ウォータース社製)に装着させたモノQ (ファ

ルマシア社製) を充填したカラム (1. 0×10cm)

に吸着させた後、0-0.2M塩化ナトリウムによる直 級数度勾配溶出を行なった。0.075M塩化ナトリウ ム溶出面分をパイオゲルP-2 (パイオラッド社製) を **柘填したカラムにて脱塩した後、凍結乾燥し、本発明の**  オリゴ糖である表題化合物17.6mgを得た(フラグ

メント3からの収率;19.4%)。

ゲーゼ (シグマ社製) 100000U/m1を含む同极 実施例1の化合物10.5mg/mlを含む0.1M酢 数級衝液 (μ H 5. 0) 5225 μ 1 に β ーグルクロニ バイオゲルP-2 (バイオラッド社製) を充填したカラ ム (5. 6×100cm) を用いてゲル猫過し、分子位 Oー2ーアセタミドー2ーデオキシーβーDーガラクト ピラノシルー (1→4) -0-β-ローグルコピランウ ロノシルー(1→3)-2-アセタミド-2-デオキシ トした後、O. 1M虹炭酸アンモニウムにて平衡化した 衝恢215μ|を加え、31℃、48時間インキュベー -D-ガラクトピラノース; [GalNAc (β1-4) G1cA (β1-3) GaINAc] の製造

した後、凍結乾燥し、本発明のオリゴ糖である装題化合 9末40mgを超純木0.8m1にて容解し、超純木に て平衡化し、高速液体クロマトグラフィーシステム(A LC/GPC 204、ウォータース社製) に装着させ たポリアニオンSI (ファルマシア社製)を充填したカ 300~400の回分を集めて凍結乾燥した。 収結乾燥 た。0. 1M塩化ナトリウム溶出画分をパイオゲルPー 2 (パイオラッド社製)を充填したカラムを用いて脱塩 ラム (0. 5×5. 0 cm) に吸着させた後、0 - 0. 2 M塩化ナトリウムによる正線微度均配溶出を行なっ 物を得た(災値倒1の化合物からの収率:34.7

分子瓜:600

実施例7と同様の方法により、ウロン酸含畳およびガラ ガラクトサミン合队 (%) :64. **ウロン酸合品 (%) : 25.2** クトサミン谷鼠を調定した。 [0109] 灾焰倒9:

O-8-D-グルコピランウロノシルー (1→3) -2 ーアセクミドー2ーデオキシーDーガラクトピラノー ス: [GlcA (81-3) GalNAc] の製造

実施例8の化合物3mg/m1を含む超純水60m1に を含むの、1Mクエン酸-燐酸級衝液(p H 4.0)2 40ょ1を加え、37℃、48時間インキュベートした 後、O. 1M重収酸アンモニウムにて平衡化したパイオ Nーアセチルーβーヘキンサミニダーゼ125U/mー ゲルPー2 (パイオラッド社製)を充填したカラム

(2. 6×100cm)を用いてゲル醤酒した。分子苡 リゴ群である装題化合物を得た(実施例8の化合物から 200~600の副分を集めて凍結乾燥し、水発明のオ の収格:50.0%)。

実施例7と同様の方法により、ウロン酸含肚およびガラ ガラクトサミン含量 (%) :35.4 **クロン版谷欣 (%) :39.8** クトサミン含量を測定した。 分子量:397

られる本発明のオリゴ誘導体である化合物は、上述の実 [0110] 次に、本苑明の化合物を含有する製剤の実 脳関を実施例A~Dにおいて示すが、本発明は以下の実 脳例に限定されるものではない。 各実施例A~Dに用い 施倒1、7、8、9の表題化合物である。

1.58 ポリエチレングリコール6000 10g [0111] 沃施例A: 原剤 ラウリル硫酸ナトリウム 実施例7の化合物

上記成分を伴供した後、ポリエチレングリコール600 0を70~80℃に加温し、これに実施例7の化合物、 258 ლ ა 0.5g ステアリン酸レグネツウム コーンスターチ

加え混合後そのまま冷却する。固化した混合物を粉砕器 こかけ造粒する。本顆粒をステアリン酸マグネシウムと ラウリル硫酸ナトリウム、コーンスターチおよび乳糖を 報合後圧縮打錠して<u>重</u>位250mgの錠剤とする。 [0112] 実施例B:錠剤

5 5 g 実施例8の化合物

12g 1.58 1. 5 g ステアリン酸マグネシウム ポリビニルアルコール ポテト酸粉

ト数粉を均一に混合する。この混合物にポリピニルアル コールの木容液を加え、濃式顆粒造粒法により颗粒を調 **堲する。この顆粒を乾燥し、ステアリン酸マグネシウム** 上記成分を秤畳した後、実施例8の化合物、乳糖、ポテ を混合した後圧縮打除して低位200mgの錠剤とす

[0113] 実施例C:カプセル剤

10g 英施例1の化合物

ネシウムを加えた後さらに数分間混合する。混合粉体を 上記成分をそれぞれ秤畳した後、ステアリン酸マグネシ ウム以外の4成分を均一に混合する。ステアリン酸マグ No. 1のハードカプセルに200mgずつ充填し、カ 2 5 g 0. 5 g メヤアリン酸トグネツウム 数結晶セルロース プセル剤とする。 コーンスターチ が競

20g [0114] 実施例D: 散剤 実施例9の化合物

上記成分をそれぞれ稈品した後、均一に混合して20% 7 9 g ステアリン酸マグネシウム 放剤とする。

実施例1の化合物を乳鉢でよく研磨して微細な粉末とし た後、熔融法によって 1gの直腸坐剤とする。 ポリエチレングリコール1500 1808 100g ポリエチレングリコール4000 7208 [0115] 実施例E:坐剤 実施例1の化合物

上記成分をそれぞれ秤むした後、注射用減菌蒸留水に溶 群し、越過減菌後10m1アンプルに5m1ずり分注 100ml 0.9g 【0116】実施例F:注射剤 0.18 し、格封して注射剤とする。 実施例8の化合物 **建射用碱菌蒸留水** 木酸化ナトリウム 塩化ナトリウム [0117] 4

[発明の効果] 本発明のオリゴ誘導体は、強力なヒアル ロニダーゼ阻害作用を示し、また、ラット配償細胞から

ន

A反応抑制作用など、炎症、アレルギーおよび喘息など の異数動物モデルにおいて顕著な治療効果を示し、安全 性も高い。従って、これらのオリゴ誘導体は、優性関節 **炎、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、過敏症、枯** のヒスタミン遊離抑制作用、ラットおよびモルモットに おけるアナフィラキシー気道収縮抑制作用、マウスPC リウマチ、変形性関節症、腰痛症、気管支喘息、結膜

一などの各種炎症性疾患およびアレルギー性疾患の治療 に極めて有用である。また、本発明は、このような優れ たオリゴ誘導体を製造するうえで有用な製造方法を提供 **草熱(花粉痣)、血管神経性浮脈、蕁麻疹、中耳炎、ア** フルギー性質脳炎、食物アフルギーおよび聚物アフルギ するものである。

**特開平5-178876** 

(22)

レロントページの結果

广内整理番号

<u>(r.</u>

15/10

**東京都新宿区四谷一丁目7番地 特田製薬** 

戰別記号

技術表示箇所

// C07H 13/06 (51) Int.Cl.5

西岛和 (72) 発明者

休式会社内